

Crescentic glomerulonephritis in ANCA associated vasculitis

Citation for published version (APA):

Hilhorst, M. L. (2015). *Crescentic glomerulonephritis in ANCA associated vasculitis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20150924mh>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150924mh](https://doi.org/10.26481/dis.20150924mh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](https://doi.org/10.26481/dis.20150924mh)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Valorisatie addendum

Relevantie

De ANCA geassocieerde vasculitiden vormen een groep zeldzame autoimmuunziekten. Desalniettemin is de maatschappelijke relevantie van de resultaten in dit proefschrift aanzienlijk. De reden hiervoor is dat de resultaten aantonen dat de overleving van deze patiënten de afgelopen dertig jaar verbeterd is (**Hoofdstuk 3**). Minder patiënten overlijden dus direct na diagnose en kunnen effectief behandeld worden. De prevalentie van patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis neemt dus gestaag toe. Als men er van uit gaat dat 1 op de 8000 mensen in Nederland lijdt aan GPA, komt dit neer op iets meer dan 2000 patiënten in het hele land. Er zijn ook aanwijzingen dat de incidentie van ANCA geassocieerde vasculitis toeneemt. Helaas lijden deze patiënten aan een chronische ziekte die op de achtergrond vaak aanwezig is en tevens heftig kan recidiveren. Behalve de ziekte zelf komen andere problemen naar boven die het gevolg zijn van de ziekte of van de behandeling. Een voorbeeld hiervan is het optreden van trombose tijdens remissie. De bevinding in **Hoofdstuk 7** dat patiënten in remissie een hoger risico hebben op trombose is belangrijk omdat met deze informatie de behandeling geoptimaliseerd kan worden om nog meer lijden te voorkomen.

Omdat ANCA geassocieerde vasculitis een zeer ernstige ziekte is waarbij patiënten veel kunnen lijden en vaak gedurende langere perioden, is het belangrijk om patiënten zo vroeg mogelijk te diagnosticeren zodat behandeling snel ingezet kan worden. Een van de manieren om tot een snelle diagnose te komen is het nierbiopt. Op basis van de schade in het nierbiopt kan ook ingeschat worden hoe de prognose is (**Hoofdstuk 4**). Voor de toekomst is het belangrijk om behandelingen aan te optimaliseren om patiënten met een voorheen als slecht ingeschatte prognose een betere outcome te geven.

Doelgroepen

Als men de wetenschappelijke wereld buiten beschouwing laat, zijn de resultaten in dit proefschrift in eerste instantie interessant voor de patiënten die lijden aan ANCA geassocieerde vasculitis. De diagnose van deze ziekte brengt voor patiënten veel onzekerheid en angst met zich mee, juist omdat het een zeldzame aandoening betreft. Omdat informatie op willekeurige websites op het internet vaak onbetrouwbaar is, heeft de Vasculitis Stichting Nederland ervoor gezorgd dat deze informatie adequaat online staat. Ook de Nierstichting is actief betrokken bij informatieverstrekking aan patiënten met vasculitis. Uiteraard zijn de resultaten in dit proefschrift ook interessant voor de

farmaceutische industrie. Ondanks de zeldzaamheid van de ziekte zijn er farmaceutische bedrijven die nieuwe behandelingsmogelijkheden ontwikkelen specifiek voor ANCA geassocieerde vasculitis (**Hoofdstuk 1**). De kosten van het ontwikkelen van deze medicijnen zijn hoog maar kunnen wel degelijk gecompenseerd worden.

Eventuele invloed op de medische wereld

In **Hoofdstuk 4** wordt een nieuwe methode om nierbiopten te classificeren gevalideerd. Op basis van deze classificatie kan een uitspraak gedaan worden omtrent prognose voor de patiënt. Door deze onderzoeksresultaten wordt het proces van het beoordelen van een nierbiopt van een patiënt met vasculitis beïnvloed voor de nefropatholoog. Als advies suggereren wij in dit hoofdstuk dat nefropathologen naast de groepsclassificatie tevens een extra element voor de clinicus kunnen vermelden, namelijk het percentage onaangedane glomeruli, dat sterk correleert met de prognose. Zodoende kan het proces voor de nefropatholoog alsook voor de interactie tussen nefropatholoog en clinicus geoptimaliseerd worden. Met optimalisatie van dit proces kan een hogere efficiëntie in het behandelproces bereikt worden en daarmee een betere prognose. Hand in hand met deze verbeterende prognose gaat uiteraard een gunstiger economisch vooruitzicht. Als een patiënt niet hoeft te dialyseren als resultaat van een betere behandeling, spaart dit veel geld (gemiddeld € 55000 per jaar).

Een ander belangrijk aspect dat ook ondersteund wordt door **Hoofdstuk 6 en 7**, is dat patiënten beter gevolgd kunnen worden om daarmee het ziekteproces zo draaglijk mogelijk te maken. Zodoende is de kans op een goede prognose ook groter. Tevens is de kans dat de patiënt weer arbeidsgeschikt uit het ziekteproces komt groter en is het maatschappelijk-economische gewicht nog veel groter.

Innovatie

Een aantal hoofdstukken in dit proefschrift zijn meer innovatief dan andere. **Hoofdstuk 1 en 3** zijn in mindere mate innovatief omdat in deze studies resultaten worden gerapporteerd die een recenter beeld geven van het betreffende onderwerp. Zo wordt in Hoofdstuk 3 een update gegeven van de overleving van patiënten met vasculitis. In **Hoofdstuk 1** wordt een algemeen overzicht gepresenteerd van alle bestaande kennis tot nu toe, aangaande de verschillen tussen PR3- en MPO-ANCA vasculitis. De andere hoofdstukken zijn innovatief om de volgende redenen. **Hoofdstuk 2** is innovatief omdat de inclusie van een voor een zeldzame ziekte grote groep nierbiopten het mogelijk maakt om statistisch sterkere uitspraken te doen over complementdepositie in de nieren van deze patiënten. De rol van complement bij ANCA vasculitis is nog grotendeels onbekend en onze studie draagt daarom bij aan deze kennis. **Hoofdstuk 4** is

innovatief omdat de op dat moment zeer recente publicatie van een classificatiesysteem voor nierbiopten bij ANCA vasculitis nog niet gevalideerd was. Zodoende was het voor de wetenschappelijke én de klinische wereld van groot belang om een validatie van dit scoring systeem te zien alvorens de classificatie routinematig in gebruik te nemen. In **Hoofdstuk 5** wordt CTGF geassocieerd met het ontstaan van fibreuze crescents bij patiënten met ANCA vasculitis, een volkomen nieuwe bevinding. Belangrijk is dat de bevindingen in deze studie wellicht kunnen leiden tot de ontwikkeling van een nieuwe therapie voor deze patiënten. In **Hoofdstuk 6** wordt gerapporteerd dat het dragen van een bepaald HLA allel leidt tot een hogere kans op een recidief, eveneens nog nooit gerapporteerd. **Hoofdstuk 7** is innovatief in die zin dat we konden aantonen dat patiënten ook in remissie een hogere kans hebben op trombose en dat dit risico gepaard gaat met een hogere trombine aanmaak. Dit gegeven geeft meer inzicht in de pathogenese. **Hoofdstuk 8** draagt bij aan de bestaande literatuur over de verschillen tussen HSPN en IgAN maar is innovatief omdat de rol van circulerende en lokale immuuncomplexen onder de loep wordt genomen.